MEDECINE TROPICALE
Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien

Les Salmonelloses

Actualités 2018

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Texte revu le 07/04/2018
www.medecinetropicale.com

1. Généralités

Depuis 2004, le genre *Salmonella* comporte, trois espèces : *Salmonella enterica, S. bongori* et *S. subterranea.* L'espèce principale est *S. enterica* qui comprend elle-même six sous-espèces dont la plus fréquente est *S enterica enterica,* elle même divisée en plusieurs sérovars : *dublin, enteritidis, infantis, paratyphi, typhi, typhi murium, virchow,* etc.

Les salmonelloses recouvrent deux principaux types d'infections : d'une part, la fièvre typhoïde et les fièvres paratyphoïdes et d'autre part les salmonelloses non typhiques (ou non typhoïdiques).

La fièvre typhoïde est due à *S. enteritica*, sérovar *S. typhi* (bacille d'Eberth). Elle est devenue rare dans les pays industrialisés du fait des progrès de l'hygiène et de l'amélioration des conditions d'approvisionnement en eau potable.
Les fièvres paratyphoïdes sont dues à *S. paratyphi A, B* et *C.*

Les salmonelloses non typhiques (NTS), improprement dites mineures, sont responsables d'infections sporadiques ou épidémiques, le plus souvent en raison de la contamination des aliments ou du portage asymptomatique. Ce sont les bactéries le plus souvent en cause dans les toxi-infections d'origine alimentaire. Elles entraînent des gastroentérites, des formes invasives étant observées chez les malades à risques, en particulier les malades immunodéprimés. Les NTS sont à l'origine de 3,4 millions d'infections et de 681 000 décès dans le monde. C'est une des causes majeures de mortalité infantile en Asie et en Afrique. Les NTS touchent les enfants particulièrement ceux atteints de paludisme et de malnutrition et les adultes infectés par le VIH. Les taux de mortalité atteint 20 %.

Les salmonelles font partie de la famille des entérobactéries, bacilles à Gram négatif. La détermination des nombreux sérotypes est antigénique. Chaque sérotype possède une mosaïque d'antigènes : somatique O, capsulaire Vi, flagellaire H.
L'identification précise de chaque sérotype s'effectue par séro-agglutination en présence de divers anti-sérums mono-spécifiques O et H. *S. enteritidis* a une formule antigénique proche de *S. typhi*, *S. typhimurium* a une formule proche de *S. paratyphi B*. Or, ces 2 salmonelles non typhiques sont celles qui sont le plus souvent isolées actuellement chez les sujets infectés par le VIH.
Les souches multirésistantes de salmonelles, y compris au traitement de première ligne par les fluoroquinolones, émergent un peu partout dans le monde, ce qui pose le problème de leur prise en charge.

2. Epidémiologie

2.1. Epidémiologie de la fièvre typhoïde

Dans les pays en développement, la fièvre typhoïde est endémique et pose un problème majeur de santé publique. Selon les estimations, la charge mondiale de la fièvre typhoïde se situe entre 11 et 21 millions de cas par an, dont environ 128 000 à 161 000 décès. La majorité des cas se produisent en Asie du Sud et en Afrique subsaharienne. De plus, de nombreuses nations insulaires d'Océanie enregistrent une forte incidence de fièvre typhoïde. L'homme est le seul réservoir de virus. La contamination se fait par les eaux et les aliments à partir des selles (malades ou porteurs asymptomatiques). Dans les régions les plus touchées, le pic d'incidence survient parmi les enfants et les adolescents âgés de 2 à 15 ans. Cependant, dans une étude menée entre 1998 et 2017, les

VISIT…

LANZAROTE Caliente.COM

enfants de 0 à 4 ans représentaient 27 % de tous les cas. Dans cette tranche d'âge, environ 30% concernaient des enfants de < 2 ans et 10 % des nourrissons de < 1 an.
L'apparition de souches de *S. typhi* multirésistantes à la fin des années 1980 a conduit à l'utilisation généralisée des fluoroquinolones. Des souches manifestant une résistante complète aux fluoroquinolones sont de plus en plus répandues en Asie du Sud et en Afrique. La résistance de la fièvre typhoïde aux antibiotiques se traduit par une proportion accrue d'échecs thérapeutiques et de complications.

Dans les pays industrialisés, la plupart des fièvres typhoïdes sont contractées lors d'un voyage à l'étranger. En France, entre 2004 et 2009, 615 cas de fièvre typhoïde ont été déclarés, 176 cas de fièvres paratyphoïdes à *S. paratyphi* A, 82 à *S. paratyphi B* et 6 à *S. paratyphi C.* Dans 91 % des cas, la fièvre typhoïde a été acquise au cours d'un séjour en zone d'endémie, principalement en Afrique et dans le sous-continent Indien. Cette proportion est de 88 % pour les fièvres paratyphoïdes. En Australie, les enfants atteints de fièvre typhoïde de 2003 à 2013 avaient voyagé outre-mer, surtout en Inde, au Bengladesh, au Pakistan et en Asie du sud-est. Quelques-uns étaient des émigrants récents.

2.2. Epidémiologie des salmonelles non typhiques

Les salmonelles non typhiques sont en augmentation constante, en particulier dans les pays industrialisés. Les animaux domestiques ou sauvages sont les réservoirs de virus. Les animaux exotiques peuvent être en cause (reptiles, caméléons). La contamination est alimentaire ou inter-humaine. Les salmonelloses non typhiques sont une cause majeure de diarrhées infectieuses dans le monde et peuvent causer des maladies invasives, notamment des bactériémies, des méningites, des ostéomyélites. Les enfants jeunes ou immunodéprimés et ceux soufrant d'affections sous-jacentes telles que la drépanocytose sont particulièrement vulnérables aux maladies invasives.

Les toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) sont dues pour plus de la moitié à *S. enterica*. La contamination inter-humaine est importante chez l'enfant, favorisée par le portage asymptomatique (rôle des mains). Les principales salmonelles en cause sont *S. enteritidis* et *S. typhi murium*.

S. enteritidis est un sérotype émergent au début des années 1990 ; il a diffusé dans le monde entier à la faveur d'une intensification de l'élevage industriel et du commerce international des volailles. Le sérotype *S. typhi murium* a émergé au cours des années 1990 et s'est étendu dans de nombreux pays du nord grâce au commerce du bétail. L'aliment contaminant doit être consommé cru ou peu cuit. La résistance des salmonelles non typhiques risquent d'augmenter avec l'utilisation incontrôlée des antibiotiques dans l'élevage industriel. Cette pratique contribue à répandre des souches multirésistantes. Dans les PED, la prévalence des salmonelloses non typhiques à *S. enteritidis* et à *S. typhi murium* est élevée chez les sidéens.
On note actuellement une expansion spectaculaire de *S. kentucky* en Afrique noire, au Moyen-Orient, et récemment en Inde et en Asie du sud-est, résistante à plusieurs antibiotiques (fluoroquinolones, C3G), due à la présence massive de la bactérie dans la filière volaille (poulets et dindes), et au recours massif aux antibiotiques dans les élevages.

3. Physiopathologie

3.1. La fièvre typhoïde

Après l'ingestion, les bacilles typhiques adhérent sur les entérocytes et les follicules lymphoïdes (cellules M des plaques de Peyer), sont internalisés par le système actine-dépendant, accèdent à la lamina propria, sont phagocytés par les macrophages dans lesquels ils se multiplient et rejoignent les ganglions mésentériques. Quelques bacilles gagnent le courant sanguin, la plupart sont détruits dans les ganglions lymphatiques. Leur lyse libère l'endotoxine qui va imprégner les terminaisons nerveuses du système neurovégétatif abdominal, créent des lésions intestinales qui sont envahies ensuite par les salmonelles éliminées dans la bile. L'endotoxine diffuse dans tout l'organisme et se fixe sur les centres nerveux diencéphaliques et sur d'autres organes, dont le myocarde.
De l'importance de l'inoculum, des possibilités de défense de l'hôte dépendent la gravité des symptômes.

3.2. Les salmonelloses non typhiques

Les germes sont invasifs, se multiplient dans la lamina propria et entraînent une diarrhée par production d'une entérotoxine, comme dans le choléra. Ils ne donnent pas habituellement de

bactériémie prolongée, car ils sont rapidement captés par les phagocytes et tués, sauf pour *S. typhi murium* et *S. enteritidis* qui donnent des infections systémiques chez les sujets à risques (nouveaux-nés, enfants drépanocytaires, immunodéprimés).

4. Aspects cliniques

4.1. Les fièvre typhoïde et paratyphoïdes

Après une période d'incubation de 1 à 2 semaines, survient une fièvre continue plus ou moins associée à des signes digestifs : diarrhée ou constipation et un abattement (tuphos = torpeur). La fréquence des différents signes est très variable selon les séries et le seul symptôme constant au début de la maladie est la fièvre. Chez l'enfant, la fièvre typhoïde peut se présenter comme une fièvre isolée ou associée à une obnubilation. Les taches rosées sont rarement vues sur peau noire.
Si le malade est vu au 2ème septénaire, le diagnostic clinique reste difficile : il faut retenir une fièvre en plateau datant de plus de 7 jours, des douleurs abdominales diffuses ou localisées à la fosse iliaque droite, une diarrhée « jus de melon » chez les jeunes enfants, une constipation chez les adultes, une déshydratation, un pouls dissocié, une splénomégalie, une toux, des râles bronchiques, un tuphos.
Les complications apparaissent au 3ème septénaire, en particulier les péritonites par perforations du grêle, complication majeure de la fièvre typhoïde dans les PED, avec une mortalité et une morbidité élevées, les cholécystites, les hémorragies digestives, la myocardite, l'ostéite.
Les rechutes, chez le malade non traité, sont fréquentes (10 à 20 %), ainsi que le portage chronique (porteurs asymptomatiques), 1 à 4 % des malades continuant d'héberger *S. typhi* dans leurs intestins et dans la vésicule biliaire, pendant des mois ou des années, portage favorisé par une lithiase vésiculaire. Les porteurs biliaires chroniques présentent un risque accru de cancer hépatobiliaire.
Le taux de létalité se situe entre 1 et 4% parmi les malades qui reçoivent une antibiothérapie adéquate et atteint 10 à 20 % chez les malades qui ne sont pas traités ou reçoivent une antibiothérapie inappropriée.

Tableau I. Fréquence (en %) des symptômes et signes de la fièvre typhoïde dans six séries.

Lieu	Abidjan (A)	Marseille (A)	Antananarivo (E)	Haïti (A)	Libreville (A)	Dakar (A+E)*	Parakou
Date	1976-1980	1978-1983	1982-1984	1988-1991	1992-1996	1995-2002	2005-2007
Nombre de cas	213	73	97	217	150	70	135
Fièvre	100	100	100	100	100	97	83
Céphalées	65	60	44	41	50	50	128
Diarrhée	32	63	35	64	67	49	35
Nausées, vomissements	16	41	33	45	33	71	66
Constipation	12	21	21	12	20	-	-
Splénomégalie	36	31	10	0,9	10	10	-
Taches rosées	-	7	-	-	0,7	-	-
Pouls dissocié	51	68	9	-	87	31	-
Tuphos	7	-	10	14,7	17	-	-

(A) : adultes, (E) : enfants.
- le tableau général est similaire entre adultes et enfants

4.2. Les salmonelloses non typhiques

4.2.1. Les toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) sont dues à des salmonelles non typhiques dans plus de la moitié des cas. La contamination des aliments et de l'eau se fait par les animaux. Les aliments en cause sont les viandes, volailles, œufs consommés peu ou pas cuits, les fruits de mer, les fruits et les légumes, les crèmes glacées. La durée d'incubation est de 12 à 36 heures. La clinique associe une fièvre, une diarrhée, des vomissements, des douleurs abdominales réalisant le tableau d'une gastro-entérite. L'évolution est favorable en 2 à 3 jours.

Elles peuvent se compliquer de bactériémies, de septicémies et de localisations extradigestives, en particulier vasculaires (aortites, endocardites sur valves antérieurement lésées) qui font la gravité de la maladie ou être responsables d'arthrites réactionnelles. Ces complications se voient chez les sujets présentant un déficit immunitaire, chez les jeunes enfants, chez les personnes âgées, chez les drépanocytaires, chez les sujets porteurs d'une prothèse vasculaire ou articulaire.

4.2.2. Les salmonelloses non typhiques sont fréquentes et graves chez les enfants «à risques» :
- nouveau-nés et nourrissons de moins de 3 mois, avec fréquence des ostéites et des méningites ; cependant, le rôle protecteur du lait maternel explique leur rareté avant le sevrage dans les PED,
- drépanocytaires, avec fréquence des ostéomyélites,
- enfants malades du sida, les salmonelles étant la première cause des bactériémies, la fièvre étant apparemment isolée et les rechutes fréquentes, d'où l'intérêt d'une prophylaxie au cotrimoxazole.

4.2.3. L'association schistosomose - salmonellose est à l'origine de tableaux de fièvre typhoïde chez des enfants infectés par des salmonelles non typhiques, les vers adultes des schistosomes fixant électivement les salmonelles. Il faut traiter les deux maladies pour obtenir la guérison.

5. Diagnostic biologique

5.1. Diagnostic de la fièvre typhoïde

5.1.1. Compte tenu des symptômes souvent non spécifiques de la fièvre typhoïde, posant un diagnostic différentiel avec le paludisme, la dengue, la grippe, ou d'autres maladies fébriles, une leucocytose inférieure à 5 000/mm^3 est un bon critère diagnostique. Une cytolyse hépatique est fréquente ainsi que la positivité du frottis sanguin et/ou la goutte épaisse pour le paludisme (co-infection).

5.1.2. Le diagnostic repose sur les cultures bactériennes, la sérologie et la PCR

- les hémocultures sont positives dans 90 % des cas à la première semaine, 75 % à la deuxième semaine et seulement 40 % à la troisième semaine. Il faut ensemencer 10 mL de sang pour l'adulte, 5 mL pour l'enfant, le nombre de bactéries dans le sang étant en règle faible. L'ensemencement se fait sur flacon de Castaneda.

- les coprocultures se positivent à la deuxième semaine (entre 40 et 80 % des cas). Il faut ensemencer sur milieu sélectif type milieu salmonelles - shigelles (milieu SS), compte tenu de la présence de nombreuses autres bactéries dans les selles.

- le principe du sérodiagnostic de Widal et Félix est la recherche des agglutinines O et H. Les agglutinines O se positivent au 8-10ème jour, les agglutinines H au 10-12ème jour. Elles sont donc présentes au 2ème septénaire. Un taux ≥ 1/200 pour les agglutinines O et H est habituellement retenu comme limite de positivité du test. Plusieurs sérodiagnostics sont nécessaires pour suivre l'évolution des agglutinines. Les agglutinines O disparaissent en 2 à 3 mois. Les agglutinines H persistent plusieurs années. Le sérodiagnostic de Widal a une faible sensibilité et une faible spécificité lorsqu'il est pratiqué en routine. La technique de référence est l'agglutination en tube et non sur plaque, comme il est pratiqué en routine.

- la PCR est utilisée pour le diagnostic précoce tout en recommandant l'usage du test de Widal et Félix quand il existe une suspicion diagnostique et l'éliminant comme test de dépistage en screening. Le test d'amplification par PCR des cultures des prélèvements sanguins est plus performant que les hémocultures en routine pour diagnostiquer une fièvre typhoïde persistante.

Tableau II. Exemples de résultats de sérodiagnostics

Exemples	1	2	3
TO	400	200	200
TH	800	-	-
AO	-	-	-
AH	-	-	-
BO	200	400	-
BH	-	800	-
CO	-	-	-
CH	-	-	-

1 - Fièvre typhoïde à la phase d'état. Co-agglutination BO due au facteur 12 commun entre *S. typhi* et *S. paratyphi B.*
2 - Fièvre paratyphoïde B à la période d'état. Co-agglutination TO due au facteur 12.
3 - Trois hypothèses à envisager :
- fièvre typhoïde au début vers le 8ème jour : les agglutinines O sont apparues, les agglutinines H ne le sont pas encore ;
- infection due à un sérotype de *Salmonella* ayant l'antigène O commun avec *S. typhi,* mais un H différent : rechercher si la suspension H *S. enteritidis* n'est pas agglutinée,
- infection due à un agent pathogène autre qu'une salmonelle : par exemple, *Yersinia pseudotuberculosis*.

5.2. Diagnostic de salmonelloses non typhiques.
Le diagnostic repose sur les coprocultures qui identifient la souche. Il faut pratiquer des hémocultures, témoins des formes invasives.

6. Traitement

6.1. Le traitement de la fièvre typhoïde et des fièvres paratyphoïdes repose sur les antibiotiques à forte pénétration intracellulaire, surtout intra macrophagique.

6.1.1. Les antibiotiques
Chloramphénicol, ampicilline, cotrimoxazole étaient les antibiotiques de première intention. Le développement de la pharmaco-résistance a entraîné la généralisation de l'usage des fluoroquinolones, y compris en pédiatrie.

Les antibibiotiques actuellement utilisés sont :
- fluoroquinolones : ciprofloxacine, ofloxacine : 15 mg/kg pendant 5 à 7 jours.
- azithromycine : 8 à 10 mg/kg pendant 7 jours.
- céphalosporines à spectre étendu : céfixime oral 15 à 20 mg/kg pendant 5 à 7 jours, ceftriaxone parentérale 75 mg/kg pendant 10 à 14 jours.

Des résistances aux fluoroquinolones et aux céphalosporines sont de plus en plus répandues en Asie et en Afrique, ainsi qu'une résistance à l'azithromycine qui n'est signalée que de façon sporadique et encore peu répandue.

6.1.2. En cas de portage chronique jouant un rôle majeur dans la transmission : fluroquinolones (ciprofloxacine, 1 g/j pendant 4 semaines chez l'adulte) et cholécystectomie chez les sujets porteurs de lithiase biliaire en cas d'échec de l'antibiothérapie.

6.2. Le traitement des salmonelloses non typhiques
Un traitement antibiotique ne doit pas être prescrit dans les gastro-entérites, sauf s'il existe des facteurs de risque de maladie invasive. Il ne modifie pas l'évolution clinique et peut au contraire contribuer à prolonger le portage de la souche. Une diarrhée glairo-sanglante avec fièvre élevée et risque de bactériémie est une bonne indication de l'antibiothérapie, ainsi que les salmonelloses extra intestinales de l'enfant : méningites, y compris celles du jeune enfant, et infections osseuses chez les drépanocytaires. Comme pour le traitement de la fièvre typhoïde, les antibiotiques utilisés doivent avoir une bonne pénétration intracellulaire : ils comprennent l'azithromycine, les fluoroquinolones et les céphalosporines de troisième génération. Une prophylaxie par cotrimoxazole est prescrite chez les sidéens.

7. Prévention

7.1. Prévention de la fièvre typhoïde

La prévention repose sur la vaccination et sur l'accès à l'eau salubre.

7.1.1. Les vaccins anti-typhoïdiques

Il existe actuellement 3 types de vaccins homologués :
- les vaccins antityphoïdiques conjugués (VTC) : Typbar-TCV® et PedaTyph™,

- les vaccins polyosidiques Vi non conjugués ViPS,
- les vaccins vivants atténués Ty21

Les vaccins ViPS et Ty21a sont recommandés par l'OMS depuis 2008 pour combattre la fièvre typhoïde dans les zones d'endémie et d'épidémie.
Le vaccinTypbar-TCV® a été homologué pour la 1ère fois en 2013.

Le tableau III résume les caractéristiques des vaccins antityphoïdiques

Vaccin	Typhar-TCV®	ViPS	Ty21a
Composition	25 µg de polyoside capsulaire Vi purifié, conjugué à l'anatoxine tétanique	25 µg de polyoside capsulaire Vi purifié	2 à 6 x 109 UFC de Ty2a (souche Ty2 atténuée de *S. typhi*)
Voie d'administration Posologie	IM 1 dose	IM/SC 1 dose	Orale 3 doses (4 aux USA et au Canada) administrées 1 jour sur 2
Présentation	Liquide	Liquide	Gélules gastro-résistantes
Age recommandé	Adultes et enfants âgés de ≥ 6 mois à ≤ 45 ans	Adultes et enfants âgés de ≥ 2 ans	Adultes et enfants âgés de plus de 6 ans

Actuellement, le VTC est à privilégier à tous les âges en raison de ses meilleures propriétés immunologiques, de son aptitude à être utilisé chez le jeune enfant et de la durée de protection plus longue (jusqu'à 5 ans et plus). L'OMS recommande que l'introduction du VTC soit prioritaire dans les pays enregistrant la plus forte charge de fièvre typhoïde ou présentant un taux élevé de *S. typhi* résistants aux antibiotiques. L'OMS recommande de procéder à la vaccination en riposte à une flambée confirmée de fièvre typhoïde. Cependant, en situation d'urgence humanitaire, la priorité doit être accordée à l'approvisionnement en eau salubre et à la promotion des mesures d'assainissement et d'hygiène.

7.1.2. Les programmes de vaccination contre la fièvre typhoïde doivent toujours être mis en œuvre dans un contexte d'autres efforts pour lutter contre la maladie, notamment l'éducation sanitaire, l'amélioration de la qualité de l'eau et de l'assainissement et la formation des professionnels de la santé au diagnostic et au traitement.

7.2. Prévention des salmonelloses non typhiques. Elle repose essentiellement sur les règles d'hygiène générale, le contrôle de la qualité de l'eau et des aliments, la bonne cuisson des aliments (viandes à au moins 65°C pendant 5 à 6 minutes).

Références

- Gendrel D. Salmonelloses de l'enfant. *Encycl. Med. Chir*., Maladies infectieuses, 8-018-A-10, 1997, 8p.
- Gendrel D. Les fluoroquinolones chez l'enfant. *Med. Trop*., 2002, 62, 185-192.
- Pennec Y.L., Garre M. Salmonelloses de l'adulte. *Encycl. Med. Chir*., Maladies infectieuses. 8-018-A-15, 2003, 9 p.
- Lefebvre N., Gning S.B., Nabeth P. *et coll*. Aspect clinique et biologique de la fièvre typhoïde au Sénégal. Etude de 70 cas. *Med. Trop.,* 2005, 65, 543-548.
- OMS. Vaccins antityphoïdiques : note d'information de l'OMS. *REH*, 2008, 83, 49-60.
- Institut Pasteur. Les Salmonelloses. Fiches sur les maladies infectieuses. Mai 2006.
- Djossou F., Martrenchar A., Malvy D. Infections et toxi-infections d'origine alimentaire et hydrique : orientation diagnostique et conduite à tenir. *EMC (Elsevier Masson SAS Paris),* Maladies infectieuses, 8-003-A-82, 2010.
- InVS. Les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes en France entre 2004 re 2009. *REH*, 2011, n°2, 9-11.
- Aubanne P., Virgine B., Djibo H., Luc N., Nicolas J., Kohler F. Valeurs prédictives positive et négative

du test de Widal et Félix dans la fièvre typhoïde en médecine générale à Niamey (Niger). *Méd. Trop.,* 2011, 71, 245-248.
- Dovonou A., Adoukonou T., Sanni A., Gandaho P. Salmonelloses majeures au Bénin, *Méd. Trop.,* 2011, 71, 634-635.
- Crump JA, Heyderman RS. A perspective on invasive *salmonella* disease in Africa. Clinical Infectious Diseases, 2015; 61 (suppl 4): S235-S240.
- Khatami A et coll. Enteric fever in children in Western Sydney Australia 2003-2005. Pediatr Infect Dis j 2017 ; 36 : 1124-1128.
- Wen SCH, Best E, Nourse C. Non-typhoidal Salmonella infections in children: review of literature and recommendations for management. J Pediatr Child Health 2017; 53: 936-941.
- OMS. Vaccins anti-typhoïdiques : note de synthèse de l'OMS 2018. REH 2018 ; 93 : 153-172.